Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K e e s e r

Untersuchungen über die Wirkung der Chloride einiger seltener Erdmetalle auf den isolierten Kaninchendarm

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

vorgelegt von

HANS JENSEN
Zahnarzt

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. O e l k e r s

2. Berichterstatter: Professor Dr. K e e s e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

THEORETISCHER TEIL.

Als seltene Erden bezeichnet man eine Anzahl physikalisch und chemisch nahe verwandter Oxyde, die in der Natur in zahlreichen Mineralien, meist miteinander vereint, vorkommen, wie zum Beispiel im Cerit und Monazit. Während man ursprünglich nur wenige Fundstätten solcher Mineralien kannte, hat sich doch heute gezeigt, daß diese auf der ganzen Erde weit verbreitet vorkommen, so daß man heute die Bezeichnung „seltene Erden" nur noch aus historischen Gründen beibehält.

Die bekanntesten der seltenen Erdelemente oder Erdmetalle, von denen uns die Chloride zwecks Untersuchung zur Verfügung standen, sind: Cer, Lanthan, Neodym, Praseodym, Lanthandidym (ein Gemenge von Lanthan, Neodym und Praseodym) und Thor.

In chemischer Beziehung sind die seltenen Erdmetalle einander sehr ähnlich. Ihre Oxyde, die „seltenen Erden", reagieren ausgesprochen basisch, ihre Chloride ganz schwach sauer. Außer den Chloriden sind leicht wasserlöslich noch die Nitrate, Sulfate und Acetate. In Wasser nur sehr wenig löslich sind dagegen die Carbonate, Phosphate, Laktate, Oxalate, Salizylate und Benzoate.

Über die pharmakologischen Wirkungen der seltenen Erdmetalle liegen verhältnismäßig wenig Untersuchungen vor, obgleich eine ganze Reihe von ihren Salzen bereits therapeutische Verwendung gefunden hat. So werden zum Beispiel die Oxalate von Cer und Lanthandidym seit der Empfehlung durch Simpson im Jahre 1860 gegen Hyperemesis gravidarum verordnet. Gewöhnlich werden Dosen bis zu 0,5 g mehrmals täglich, mit zum Teil gutem Erfolg gegeben. Ebenso soll die Brechwirkung von Apomorphin durch Cerchlorid gemildert oder verhindert werden. Auch bei Pertussis, Pneumonien, Phthise, nervösen Erregungen, Epilepsie, Chorea soll Ceroxalat nützlich sein (1).

Um der therapeutischen Verwendung von seltenen Erdmetallen auch eine experimentelle Stütze geben zu können, erscheint eine eingehende pharmakologische Untersuchung dieser Körper erforderlich.

Im folgenden soll das Ergebnis von Untersuchungen über die Wirkung der Chloride von Cer, Lanthan, Neodym, Praseodym, Lanthandidym und Thor auf den isolierten Kaninchendarm geschildert werden.

In der Literatur sind nur einige kurze Angaben über derartige Versuche zu finden.

Bernardi (2) sah am isolierten Kaninchendarm bei niederen Konzentrationen von Lanthan-, Neodym- und Praseodymsalzen reversible

Tonusabnahme und Aufhören der peristaltischen Bewegungen. In hohen Konzentrationen kam es zu einer Dauerkontraktur.

Hara (1) fand am Kaninchendünndarm die ersten Wirkungen von Cerchlorid bei einer Konzentration von 1 : 10 000. Die schwächsten Konzentrationen führen nach ihm zu einer geringen Tonuszunahme, ohne daß sich die Peristaltik ändert. Bei stärkeren Konzentrationen wird die Peristaltik heftiger. Höhere Konzentrationen, 1 : 2000 bis 1 : 1000, führen zu einer maximalen Kontraktion, während gleichzeitig die Peristaltik sich mehr und mehr abschwächt und schließlich ganz zum Stillstand kommt.

Diese Versuche wurden indessen alle mit Nährlösungen (zumeist Tyrodelösung 2) ausgeführt, die Phosphate und Bicarbonate enthielten. Die seltenen Erden bilden aber mit Phosphorsäure und Kohlensäure unlösliche Salze. Setzt man daher wasserlösliche Salze — z. B. die Chloride — seltener Erden zu einer Nährlösung, die phosphat- und bicarbonathaltig ist, so fallen die betreffenden seltenen Erdmetalle als Phosphate oder Carbonate aus. Es ändert sich hierbei naturgemäß die Zusammensetzung der Nährlösung (Entzug von Phosphat- und Bicarbonationen), deren p_H außerdem nach der sauren Seite verschoben wird. Die von den genannten Autoren angegebenen Befunde sind daher sicher nicht allein durch die untersuchten seltenen Erdmetalle hervorgerufen, sondern mehr oder weniger bedingt durch eine Änderung der Zusammensetzung der verwendeten Nährlösung.

Es erschien daher angezeigt, die Untersuchungen zu wiederholen und hierbei die Eigenschaft seltener Erden, mit Phosphorsäure und Kohlensäure unlösliche Salze zu bilden, zu berücksichtigen.

Die Tyrodelösung 2, bestehend aus

9,00 g Natriumchlorid,
0,42 g Kaliumchlorid,
0,25 g Kalziumchlorid,
0,005 g Magnesiumchlorid,
0,5 g Natriumbicarbonat,
0,005 g Natriumphosphat,
1,00 g Glukose pro 1000 ccm Lösung,

eignet sich am besten für Untersuchungen am isolierten Darm (3). In ihr ist nicht nur die Peristaltik am größten, sondern auch Tonus und Rhythmus sind von gleichbleibender Regelmäßigkeit.

Diese Lösung gibt aber leider, wie erwähnt, mit den Chloriden der seltenen Erden eine Ausfällung von unlöslichen Carbonat- und Phosphatsalzen.

Wir ließen daher aus unserer Nährlösung die Carbonat- und Phosphatsalze fort und verwandten eine Lösung folgender Zusammensetzung:

9,00 g Natriumchlorid,
0,23 g Kaliumchlorid,
0,25 g Kalziumchlorid,
1,00 g Glukose pro 1000 ccm Lösung.

Hierzu wurde n/1 Natronlauge so lange tropfenweise hinzugefügt, bis ein p_H von etwa 7,5 erreicht war (beginnende Rosafärbung von Phenolphthalein).

Zu dieser Zusammenstellung kamen wir aus folgenden Überlegungen:

Mansfeld (4), Rona und Neukirch (5) schreiben dem Karbonat-Ion die Bedeutung des die Automatie unterhaltenden Reizes bei der Herz- und Darmmuskulatur zu. Es zeigte sich aber bei unseren Versuchen, daß auch durch Fehlen des Karbonat-Ions die Tätigkeit der Darmmuskulatur nicht zum Erliegen gebracht wird. Die Automatie wird hier wohl durch die Anwesenheit der Kalzium-Ionen bedingt sein, die, dem Kalium-Ion entgegengesetzt wirkend, eine Zunahme der Erregbarkeit, Steigerung der Kontraktilität und des Tonus hervorrufen. Um die hemmende Wirkung der Kalium-Ionen einzudämmen, wurde ihre Konzentration etwa auf die Hälfte der in der Tyrodelösung 2 vorhandenen herabgesetzt.

Natriumchlorid dient wohl in der Hauptsache zur Erzeugung des notwendigen osmotischen Druckes. Außerdem übt es aber auch noch eine spezifische Wirkung auf das lebende Zellprotoplasma aus. Nach Loeb (6) ist nämlich für das Zustandekommen rhythmischer Muskelkontraktionen die gleichzeitige Anwesenheit von Natrium und Kalzium-Ionen in einem bestimmten Verhältnis notwendig. Darum behielten wir in unserer Nährlösung dieselben Konzentrationsverhältnisse von Natrium- und Kalziumchlorid wie in der Tyrodelösung 2 bei.

Die geringen Mengen Magnesiumchlorid ließen wir fort; Magnesium-Ionen wirken in geringer Konzentration ähnlich wie Kalzium-Ionen, und uns erschien deren erregende Wirkung hinreichend.

Glukose wurde wie in der Tyrodelösung 2 zugesetzt. Sie sollte als Energiequelle für das Organ dienen.

Die Phosphat- und Karbonat-Salze dienen in der Tyrodelösung 2 im wesentlichen als Puffersubstanzen. Sie gewährleisten eine konstante Wasserstoff-Ionenkonzentration. Statt der Phosphate und Karbonate setzten wir nun so viel Natronlauge zu unserer Nährlösung zu, bis sie gerade Phenolphthalein schwach rot färbte, so daß also eine schwach basische Reaktion vorhanden war, die etwa der des Blutes (p_H: 7,3—7,5) entsprach. Zur Kontrolle wurde die Wasserstoff-Ionenkonzentration durch Farbvergleich mit Indikatorenreihen (7) und mit dem Ionometer von Lautenschläger bestimmt. Durch das Fehlen der Puffersalze bestand bei unserer Lösung die Gefahr, daß durch saure Stoffwechselprodukte eine Übersäuerung eintreten könnte. Da aber eine einzelne Darmschreibung nur kurze Zeit (etwa 10 bis 30 Minuten) dauerte und nur ein kurzes Darmstück (etwa 2 bis 3 cm) in 300 ccm Nährlösung verwandt wurde, erschien die Gefahr einer Störung des Versuches durch Übersäuerung der Nährlösung gering. Um indessen die Möglichkeit des Sauerwerdens der Nährflüssigkeit und eine dadurch bedingte Schädigung des Darmes auszuschließen, setzten wir in einigen Versuchen der beschriebenen Nährlösung statt der Natronlauge einen 0,1m Boratpuffer vom p_H = 7,5 in einer Menge von 3 ccm auf 100 ccm

Nährlösung zu. In einigen Vorversuchen prüften wir die Wirkung von Boratsalzen auf den isolierten Kaninchendarm.

Für die Aufbewahrung derjenigen Darmstücke, die nicht gerade zur experimentellen Untersuchung verwandt wurden, wurde eine Lösung gebraucht, die statt der Natronlauge 0,026% Natriumbicarbonat enthielt.

Zu beachten war, daß Glukose- und Bikarbonatlösungen sich nicht gut halten. Sie wurden daher für jeden Versuch frisch hergestellt.

Als Einwand gegen unsere Versuche könnte vielleicht geltend gemacht werden, daß auch die Natronlauge in unserer Nährlösung eine Ausfällung von seltenen Erdmetallen bewirken könnte (8). Dies ist aber nur bei stärker alkalischen Reaktionen der Fall. Bei einem p_H = 7,5 findet eine Ausfällung der seltenen Erden als Hydroxyde nur in ganz unbeträchtlichem Grade und erst bei längerem Stehenlassen der Gemische statt.

EXPERIMENTELLER TEIL.

Für die Darmschreibung wurde die von Magnus (9) angegebene Apparatur benutzt, die nur in einigen Punkten ergänzt wurde.

Der Kaninchendünndarm, 2 bis 3 cm lang, wurde in einem Becherglase mit 300 ccm unserer körperwarmen Nährlösung vertikal (nicht horizontal, wie bei Magnus) aufgehängt, und zwar so, daß das obere Ende des Darmstückes mit einem Faden unmittelbar am Schreibhebel befestigt war und nicht erst über eine Rolle führte, wie dies Magnus angibt. Der Schreibhebel zeichnete die Längenveränderungen des Darmstückes auf ein mit berußtem Papier bespanntes Kymographion auf. Das untere Darmende wurde an einem U-förmigen Glasrohr befestigt, das gleichzeitig dazu diente, die Nährlösung mit einem schwachen Sauerstoffstrom zu durchperlen. Das Versuchsglas hing mit drei weiteren Bechergläsern, die als Reserve dienten, bis nahe an seinen oberen Rand in einem Wasserbad, das mittels elektrischer Heizung auf einer Temperatur von 39 bis 40 Grad gehalten wurde.

Für unsere Versuche wurden nur Kaninchendünndärme verwandt. Nachdem das Tier getötet und entblutet war, wurde die Bauchhöhle eröffnet und einige größere Darmschlingen herausgenommen und in ein bereitstehendes Vorratsglas mit körperwarmer, gepufferter (Bicarbonat) Nährlösung gebracht. Das Glas mit den Därmen wurde sodann in das Wasserbad eingehängt und mit einem mäßigen Sauerstoffstrom durchperlt.

Danach wurde ein etwa 3 cm langes Darmstück dem Vorratsglas entnommen und in den oben geschilderten Apparat eingespannt. Es ist hierbei besonders darauf zu achten, daß das Einspannen möglichst schnell, aber doch sorgfältig und sehr schonend geschieht, denn der Darm ist gegen Auskühlung und gegen Zerren und Quetschen außerordentlich empfindlich. Bei Beachtung dieser Vorschrift arbeitete der Darm stets sofort sehr gut und regelmäßig und ein längeres „Einschreiben“ war nicht erforderlich.

Ferner ist es nötig, daß der Sauerstoffstrom völlig gleichmäßig die Nährlösung durchperlt, da bei jeder Unterbrechung sofort ein Anstieg des Tonus erfolgt.

Befunde.

Nachdem der Darm in der Nährlösung einige Zeit gearbeitet hatte, wurden dieser zunächst 3 ccm einer einprozentigen Lösung der Chloride von Praseodym, Neodym, Lanthan, Lanthandidym, Cer oder Thor hinzugefügt. Diese 30 mg Salz pro 300 ccm Nährflüssigkeit entsprechen also einer Konzentration von 1 : 10 000. Diese Zugabe wurde nach Bedarf in gewissen Zeitabständen noch ein- bis zweimal wiederholt.

Es zeigte sich bei allen Versuchen nach der Zugabe von 30 mg des jeweiligen Salzes eine Tonusabnahme und Abschwächung der Peristaltik. Am stärksten fand sich diese Wirkung beim Thorchlorid. Hier war die Tonusabnahme am größten und die Peristaltik hörte sehr bald ganz auf.

Bei Zugabe von weiteren 30 mg der zu untersuchenden Salze zur Nährlösung, das heißt also bei einer Konzentration von 1 : 5000, erfolgte nach etwa 3 Minuten beim Praseodym-, Neodym-, Lanthan-, Lanthandidym- und Cerchlorid ein deutlicher Anstieg des Tonus, und zwar beim Neodym-, Lanthan- und Lanthandidymchlorid weit über den zu Versuchsbeginn vorhandenen Tonus hinaus. Beim Praseodym- und beim Cerchlorid erreichte der Tonusanstieg nur etwa die alte normale Höhe, die zu Versuchsbeginn gemessen wurde. Bei diesen Salzen war allerdings auch der vorangegangene Tonusabfall am stärksten gewesen. Bei allen Salzen ging die nach Zugabe von insgesamt 60 mg zu 300 ccm Nährflüssigkeit sich einstellende Tonussteigerung nach einiger Zeit allmählich wieder zurück. Die peristaltischen Bewegungen ließen gewöhnlich gleichzeitig mit dem Tonusanstieg stark nach; besonders war dies beim Neodym- und Cerchlorid der Fall.

Bei Zugabe von 30 mg Thorchlorid zu 300 ccm Nährflüssigkeit hörte unter starker Tonussenkung die Peristaltik rasch auf. Neue Thorchloridgaben änderten hieran nichts.

Bei den Versuchen mit Lanthan- und Cerchlorid zeigte sich bei einer Konzentration von 1 : 3333 nochmals ein zweiter, aber nur sehr geringer Tonusanstieg, der sich bald wieder zurückbildete.

Mit Ausnahme des Thorchlorids, dessen Giftwirkung weitaus am stärksten war — möglicherweise eine Folge der sauren Reaktion dieses Salzes —, zeigten alle untersuchten seltenen Erdmetallsalze ungefähr die gleiche Wirkung. Am wenigsten giftig erschienen uns die Chloride von Lanthandidym, Praseodym und Lanthan.

Gegen unsere Versuchsergebnisse könnte eingewandt werden, daß die saure Reaktion der Chloride der seltenen Erden, d. h. also eine Änderung der Wasserstoff-Ionenkonzentration unserer Nährlösung den beobachteten Einfluß auf die Darmtätigkeit hervorrufen könnte. Hiergegen spricht aber, daß der Darm gegen geringe Veränderungen des p_H der Nährflüssigkeit wenig empfindlich ist (vergleiche z. B. Wulff [3]). In mehreren eigenen Versuchen mit gepufferten Nährlösungen zeigte sich dementsprechend, daß eine Verschiebung des p_H nach der sauren

Seite um einige Zehntel praktisch ohne jede Wirkung auf Tonus und Peristaltik ist.

Trotzdem wiederholten wir die geschilderten Versuche zum großen Teil nochmals mit Lösungen der Chloride der seltenen Erdmetalle, die durch Zusatz einiger Tropfen Natronlauge auf schwach alkalische Reaktion gebracht worden waren. Es gelingt dies bei vorsichtigem, tropfenweisem Zugeben von 0,05 n Natronlauge und bei gleichzeitigem starken Verrühren. Derartige schwach alkalisch (p_H: ca. 7,3 bis 7,6) reagierende Lösungen halten sich nur kurze Zeit klar, und sie müssen daher jedesmal kurz vor dem Beginn des Versuches frisch hergestellt werden.

Zur Neutralisation von 10 ccm der einprozentigen Cerchloridlösung wurden etwa 5 ccm der 0,05 n Natronlauge verbraucht. Eine Probe des fertigen Gemisches gab mit Phenolphthalein einen eben erkennbaren Rosaton, hatte also einen p_H von etwa 7,5 bis 7,8.

Das Ergebnis des Versuches war genau dasselbe wie bei den Versuchen mit den schwach sauren Cerchloridlösungen. Entsprechende Versuche mit anderen Chloriden der seltenen Erdmetalle fielen genau so aus. Also hat der geringe p_H-Abfall keinen Einfluß auf die Versuchsergebnisse.

Auch in einer Nährlösung, die statt der Natronlauge Boratpuffer, der keine Ausfällung mit seltenen Erdmetallen gibt, enthielt (3 ccm 0,1 m Boratpuffer mit einem p_H von 7,55 auf 100 ccm Nährlösung), zeigten die Chloride der seltenen Erdmetalle auf den isolierten Darm die gleichen Wirkungen wie in allen vorhergenannten Versuchen.

Es muß indessen bemerkt werden, daß Zusätze von Boratpuffer zur Nährlösung für Versuche am isolierten Darm wenig geeignet sind, da hierbei Tonus und Peristaltik stets verhältnismäßig niedrig sind. Auswaschen des Darmes mit unserer modifizierten Ringerlösung führte stets zu einer recht erheblichen Zunahme von Hubhöhe und Tonus.

Wir beschäftigten uns sodann mit der Frage, ob es sich bei den Wirkungen der seltenen Erdmetalle auf den isolierten Darm um reversible Reiz- und Lähmungserscheinungen oder um irreversible Zellschädigungen handelt. Zu diesem Zweck ließen wir zunächst 30 mg bzw. 60 mg Lanthanchlorid (Konzentration: 1 : 10 000 bzw. 1 : 5000) auf den isolierten Darm einwirken. Dann wurde die Nährflüssigkeit abgesaugt und durch neue ersetzt. Während die Flüssigkeit abgesaugt wurde, stieg die Darmkurve rapide an. Beim Hinzufügen neuer Nährlösung fiel sie dann ebenso steil wieder ab. Dieser steile An- und Abstieg der Kurve wird dadurch hervorgerufen, daß dem Darm der Auftrieb in der Flüssigkeit fehlt. Der Darm hängt also jetzt in der Luft mit viel größerem Gewicht an dem Schreibhebel als in der Flüssigkeit. Diese hohe Zacke in der Kurve hat daher nichts mit einer Tonusänderung zu tun.

Diese Auswaschungsversuche ergaben nun, daß der Darm sich in der neuen Nährlösung sehr schnell und gut erholte, und zwar sowohl nach 30 mg als auch nach 60 mg der untersuchten Salze. Nach einigen Minuten waren Tonus und Peristaltik wieder normal. Somit ist anzu-

nehmen, daß die Chloride der seltenen Erdmetalle in diesen Konzentrationen keine nennenswerten protoplasmatischen Veränderungen am Darm hervorrufen. Es handelt sich hier offenbar nur um physikalische Einwirkungen, um reversible Zustandsänderungen und nicht um chemische Veränderungen mit einer Schädigung des Protoplasmas.

In den nun folgenden Versuchen bemühten wir uns, den feineren Mechanismus der durch die Chloride der genannten seltenen Erdmetalle bewirkten Veränderungen von Tonus und Peristaltik des Darmes näher zu untersuchen.

Hierzu prüften wir, ob sich die Wirkungen der seltenen Erdmetalle auf den Darm durch eine Reihe bekannter darmwirksamer Stoffe würde beeinflussen lassen. An derartigen Stoffen wählten wir einmal Bariumchlorid, Papaverin und Sestron, die isoliert an der Darmmuskulatur angreifen, und außerdem Acetylcholin, Pilocarpin, Atropin und Adrenalin, die auf das Nervensystem wirken.

Zunächst wurde versucht, die lähmende Wirkung, hervorgerufen durch geringe Konzentrationen von Chloriden der seltenen Erdmetalle (1 : 10 000) durch muskelerregende Mittel zu kompensieren.

Beim Bariumchlorid, einem Gift, welches erregend auf die Darmmuskulatur wirkt, zeigte sich schon nach dem Hinzufügen von 0,6 ccm einer einprozentigen Bariumchloridlösung eine deutliche Wirkung auf den isolierten Kaninchendarm in der Nährlösung. Diese 6 mg Bariumchlorid auf 300 ccm Nährlösung entsprechen einer Konzentration von 2 mg% oder einer Verdünnung von 1 : 50 000.

Bei dieser Konzentration von 1 : 50 000 zeigte der Darm eine deutliche Tonussteigerung. Auch die einzelnen Kontraktionen wurden regelmäßiger und etwas stärker. Bei geringerer Konzentration war keine Einwirkung, bei höherer Konzentration (1 : 33 333) erfolgte kein weiterer Tonusanstieg. Die einzelnen Kontraktionen blieben hierbei gleich stark und regelmäßig. Bei einer Konzentration von 1 : 25 000 stieg der Tonus erneut an, die Peristaltik aber wurde geringer und unregelmäßiger. Die beste Wirkung zeigte Bariumchlorid also bei einer Konzentration von etwa 1 : 50 000 bis 1 : 30 000.

Jetzt untersuchten wir, ob Bariumchlorid in dieser Konzentration die Tonusabnahme und Verschlechterung der Peristaltik, hervorgerufen durch Chloride der seltenen Erdmetalle in einer Konzentration von 1 : 10 000, verbessern könnte.

Wir ließen zunächst den Darm eine Zeitlang schreiben. Dann wurden 30 mg Cerchlorid zugesetzt. Es erfolgte ein Nachlassen von Tonus und Peristaltik. Durch Hinzufügen von 6 mg Bariumchlorid wurde der Tonus nur wenig verbessert, die Peristaltik aber verstärkt und verlangsamt.

In einem zweiten Versuch konnten wir den starken Tonusabfall nach Zusatz von 30 mg Neodymchlorid durch 10 mg Bariumchlorid wieder beheben. Der Tonus erreichte wieder seine alte Höhe. Die einzelnen Kontraktionen nahmen nur mäßig zu. Nach Zusatz weiterer 30 mg Neodymchlorid ließ der Tonus sofort wieder stark nach und die peristaltischen Bewegungen hörten auf.

Diese beiden Versuche zeigen also, daß zwischen dem Bariumchlorid und den Chloriden der seltenen Erdmetalle ein Antagonismus besteht, und zwar sowohl in ihrem Einfluß auf den Darmtonus als auch auf die Höhe der peristaltischen Wellen.

In den folgenden Versuchen wurde der Einfluß von Nervengiften auf die durch die seltenen Erdmetallsalze hervorgerufenen Änderungen von Tonus und Peristaltik untersucht.

Durch Zusatz von 0,01 mg Pilocarpinum hydrochloricum, das ist eine Konzentration von 1 : 30 Millionen, konnten sowohl der Tonus als auch die Peristaltik beträchtlich gesteigert werden (Erregung der parasympathischen Nervenendigungen).

Dann erfolgte ein Zusatz von 30 mg Cerchlorid. Der Tonus sank darauf bis eben unter die Norm herab und die peristaltischen Wellen erloschen ganz. Bei nochmaliger Zugabe von 0,01 mg Pilocarpin stieg der Tonus wieder stark an und es zeigten sich wieder einige kleine, unregelmäßige peristaltische Wellen.

In einem zweiten Versuch ließen wir zunächst Cerchlorid (30 mg) auf den Darm einwirken. Der Tonus sank langsam ab und die peristaltischen Kontraktionen wurden geringer und langsamer. Durch Zusatz von 0,01 mg Pilocarpinum hydrochloricum stieg der Tonus bis fast zur Norm wieder an und die Kontraktionen wurden ausgiebiger. Bei weiterem Zusatz von 0,01 mg Pilocarpin stieg der Tonus weiter an bis etwas über die Norm. Die einzelnen Kontraktionen erfolgten etwas langsamer und unregelmäßiger, ihre Amplituden waren aber wieder normal groß.

Ähnliche Ergebnisse erhielten wir mit Acetylcholin. Die angewandte Dosis war etwa dieselbe wie beim Pilocarpin. Nur ist die Wirkung nicht so ergiebig und anhaltend wie beim Pilocarpin, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß das Acetylcholin sehr labil ist. Durch die leicht alkalische Nährlösung tritt scheinbar sehr bald eine Verseifung ein.

Diese letzten Versuche zeigen, daß also auch zwischen den Chloriden der seltenen Erdmetalle und den auf die parasympatischen Nervenendigungen erregend wirkenden Pharmaca, wie Pilocarpin und Acetylcholin, ein Antagonismus besteht.

Es läßt sich daher vorerst nicht entscheiden, wo der Angriffspunkt der Chloride der seltenen Erdmetalle auf den Darm zu suchen ist. Möglicherweise beruht die tonussenkende und peristaltikvermindernde Wirkung der untersuchten Salze sowohl auf einer direkten Muskelwirkung als auch auf Beeinflussung der vegetativen Nerven.

In den folgenden Untersuchungen wurde nun versucht, durch Einwirkungen auf das Nervensystem und auf die Muskulatur des Darmes mittels Atropin, Adrenalin und Pilocarpin oder mit Sestron den starken Tonusanstieg, den höhere Konzentrationen von Chloriden der seltenen Erdmetalle (1 : 5000) hervorrufen, zu beeinflussen.

Es wurde zunächst festgestellt, daß 0,3 mg Atropinum sulfuricum (also eine Konzentration von 1 : 1 Mill.) eine deutliche Senkung des Darmtonus hervorruft (Lähmung der parasympatischen Nervenendigungen).

In den nächsten Versuchen ließen wir nun zunächst 60 mg Lanthanchlorid (Konzentration 1 : 5000) auf den Darm einwirken. Die Peristaltik wurde dadurch schwächer und der Tonus ließ zunächst nach. Als nach etwa 3 Minuten der Tonus wieder anstieg wurde 0,6 mg Atropin hinzugesetzt. Diese Dosis war jedoch nicht in der Lage, den weiteren Anstieg des Tonus irgendwie zu hemmen.

Auch Dosen von 1 mg, 2 mg und 3 mg Atropin vermochten nicht, den Tonusanstieg zu hemmen.

Ebenso hatte Adrenalin (Herabsetzung der Darmtätigkeit durch Erregung des Sympaticus) in Konzentrationen von 1 : 1 Million bis 1 : 100 000 keinen bedeutsamen Einfluß auf den Tonusanstieg. In der hohen Konzentration von 1 : 100 000 vermochte Adrenalin zwar für etwa 2 Minuten den weiteren Anstieg des Darmtonus aufzuhalten. Danach stieg aber der Tonus wieder sehr stark an. Möglicherweise war nach dieser Zeit das Adrenalin schon zerstört oder es war kein wirksames „Adrenalingefälle" mehr vorhanden.

Auch Pilocarpin, auf der Höhe der maximalen Kontraktion gegeben (Konzentration: 1 : 15 Millionen bis 1 : 3 Millionen), war ohne Wirkung. Es waren keine erneuten Kontraktionen festzustellen.

Diese Befunde sprechen dafür, daß der starke Tonusanstieg nicht durch Beeinflussung des Nervensystems, sondern wohl durch Einwirkungen auf die Muskulatur selbst hervorgerufen wird.

Um diese Vermutung zu stützen, wurde versucht, durch Mittel, welche direkt auf die Muskulatur lähmend wirken, diesen maximalen Kontraktionszustand zu verhindern.

Sestron wirkt wie Papaverinum hydrochloricum lähmend auf die Darmmuskulatur, und zwar etwa 5- bis 10mal so stark wie das letztere. Wir fanden, daß schon 3 mg Sestron (1 : 100 000) eine starke Lähmung der Muskulatur des isolierten Kaninchendarms bewirken, während 10 bis 15 mg Papaverin nur eine schwache Herabsetzung von Tonus und Peristaltik hervorrufen.

Wir versuchten nun, den bei höheren Konzentrationen von Chloriden der seltenen Erdmetalle (1 : 5000) auftretenden Tonusanstieg des Darmes durch 3 mg Sestron zu hemmen. Dieses war jedoch nicht möglich. Auch bei 9 mg Sestron zeigte sich kein Einfluß.

Erst bei 15 mg und 30 mg Sestron (1 : 20 000 und 1 : 10 000) war es möglich, den Tonusanstieg sofort zu bremsen und sogar den Tonus etwas herabzudrücken.

Diese Befunde sprechen dafür, daß der Tonusanstieg infolge direkter Beeinflussung der Darmmuskulatur durch die Chloride der seltenen Erdmetalle erfolgt. Diese Reize müssen scheinbar sehr stark sein.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Chloride von Lanthan, Neodym, Praseodym, Lanthandidym und Cer üben in Konzentrationen von 1 : 10 000 auf Tonus und Peristaltik des isolierten Kaninchendünndarms eine lähmende Wirkung

aus. Diese Lähmung ist sowohl durch Pilocarpin als auch durch Bariumchlorid wieder rückgängig zu machen.

Bei einer Konzentration der Chloride der genannten seltenen Erdmetalle von 1 : 5000 hört die Peristaltik des isolierten Darmes fast ganz auf und der Tonus steigt nach ca. 3 Minuten stark an, um dann allmählich wieder etwas abzusinken. Dieser starke Tonusanstieg läßt sich nur durch starke Gaben von Sestron unterdrücken. Atropin erwies sich als wirkungslos. Der durch diese Konzentration bewirkte Anstieg des Darmtonus dürfte also auf einer Beeinflussung der Muskulatur beruhen.

Die geschilderten Wirkungen der Chloride der seltenen Erdmetalle auf den Darm erwiesen sich als „auswaschbar". Eine stärkere Schädigung des Darmes wird also bei den gewählten Konzentrationen nicht bewirkt.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dozent Dr. H.-A. Oelkers für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

LITERATUR.

1. *Hara,* Tokio: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 100, S. 217 (1923).
2. Nach *Hans Steidle*-Würzburg: Handbuch d. exp. Pharm. (1935).
3. *Wulff, G.:* Dissertation, Hamburg 1938.
4. *Mansfeld, G.:* Arch. f. d. ges. Physiol. 188, 247 (1921).
5. *Rona, P.,* und *Neukirch, P.:* Arch. f. d. ges. Physiol. 148, 273 (1912).
6. *Loeb, I.:* in Oppenheimer, Handb. d. Biochemie 2, Teil 1 (1910).
7. *Michaelis, L.:* D. M. W. 1921.
8. *Höber* und *Spaeth:* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., S. 433 (1914).
9. *Magnus, R.:* Arch. f. d. ges. Physiol. 102, 123 (1904).